

· 质量管理 ·

新冠疫情对药物非临床研究试验机构的合规性影响及应对策略

李旻¹, 王勇², 赵宏哲¹, 周婕¹, 刘雨乐³, 张呈菊¹, 汤纳平¹, 李华², 常艳^{1*}

(1. 上海益诺思生物技术股份有限公司, 上海 201203; 2. 益诺思生物技术南通有限公司, 南通 226133; 3. 大连海事大学, 大连 116026)

摘要 目的: 探讨如何提升GLP试验机构应对新冠疫情所带来挑战的管理能力。方法: 梳理中国、美国、OECD、英国的GLP监管政策, 结合本机构2022年上海疫情实际经历, 归纳GLP试验机构降低GLP遵从性的风险管控方法。结果与结论: GLP试验机构应着重预案能力的建设(如业务可持续性计划、灾难恢复计划), 并从加强自身质量体系建设(如及时优化或新增标准操作规范)、强化技术人员培训等方面提升GLP试验机构管理水平, 才能应对各类社会重大突发事件(如新冠疫情)和满足国内外监管机构的要求。

关键词: 新冠疫情; GLP遵从性; 业务可持续性计划; 灾难恢复计划

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)02-0157-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.02.005

The Impact of the COVID-19 Epidemic on the Compliance of GLP Test Facilities and the Corresponding Strategies

Li Min¹, Wang Yong², Zhao Hongzhe¹, Zhou Jie¹, Liu Yule³, Zhang Chengju¹, Tang Naping¹, Li Hua², Chang Yan^{1*} (1. Shanghai Innostar Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 2. Nantong Innostar Biotechnology Co., Ltd., Nantong 226133, China; 3. Dalian Maritime University, Dalian 116026, China)

Abstract Objective: To discuss how to improve the management capacity of GLP test facilities to cope with the challenges posed by the COVID-19 epidemic. **Methods:** The GLP regulatory policies of China, the United States, OECD and the United Kingdom were sorted out, and the risk management and control methods for GLP test facilities to reduce GLP compliance were summarized in combination with our actual experience of Shanghai COVID-19 epidemic in 2022. **Results and Conclusion:** GLP test facilities should focus on the construction of emergency response capacity (such as business continuity plan and disaster recovery plan), and improve their management level from aspects such as strengthening their own quality system construction (such as timely optimization or addition of standard operating procedures), strengthening the training of technical personnel, so as to deal with various major social emergencies (such as the new coronal epidemic) and meet the requirements of domestic and foreign regulatory agencies.

Keywords: COVID-19; GLP compliance; BCP; DRP

基金项目: 上海市科委研发平台项目(编号 21DZ2291000)

作者简介: 李旻 Tel: 15921571249; E-mail: mli@innostar.cn

通信作者: 常艳 Tel: 13564362645; E-mail: ychang@innostar.cn

2022年上海疫情突袭,让遵从药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice, GLP)的试验机构(下文简称机构)面临前所未有的生存压力。紧迫的疫情防控措施、各类物资的供应链断裂(动物、饲料、垫料、试剂等)、员工通勤受限等各种情况无不拨动着各个试验机构的“心弦”。重大疫情可谓百年难遇,故而总结上海机构疫情期间的GLP遵从性挑战以及采取的应对措施,希望为全国乃至全球同行应对风险提供参考。

疫情期间产生的任何挑战都不应成为机构可以降低GLP遵从性的理由,应依据现有的变更和偏离程序对因疫情而可能影响试验GLP遵从性的任何问题进行全面风险评估和记录^[1],这是确保GLP遵从性不可动摇的基本准则。在此基础上,本文进一步将不同挑战进行分类,依据影响质量的五大因素(人、机、料、法、环)分别细致讨论对GLP遵从性的影响和相应的处理原则。

1 人员相关事

疫情期间,除了提前安排在机构内的员工外,其他员工均被封控在机构外,这必然为机构的GLP遵从性带来诸多不便。

1.1 培训人和被培训人

1.1.1 文件培训参与者

疫情期间,机构仍需要维持正常的运行,对于新生效的试验方案、标准操作规程(Standard Operating Procedures, SOP)等必然需要特定人员参与培训的文件,应先评估文件的培训风险(如文件的重要性、难易程度、涉及人员范围等)。对于重要性高、难度大、涉及人员范围广的文件建议采用远程视频培训的方式,并采用合适的记录方式,如录像、录音、培训签到码等,以证明培训人和被培训人的身份以及产生了和现场培训相同的效果;对于重要性低、难度小、涉及人员范围窄的文件,除了远程视频培训外,采用培训管理软件安排员工自主学习也是可行的方式,同理应产生和保存相应的学习记录证明员工完成了培训。如果上述方式均无法采用,则建议汇总未被培训人员的清单,等待疫情解封后尽早完成培训。

1.1.2 操作培训参与者

疫情期间,可能会出现不同情况。第一种:由于疫情而被封控在机构外的员工是无法进行SOP操作培训的。建议采用清单的方式汇总机构外未完

成培训的员工,等待疫情解封后尽早完成相应的操作培训。第二种:掌握某项操作的员工被封控在机构外,未掌握的员工在机构内,但是某项操作需要完成。建议选择有相似操作经验的员工,如具有大鼠解剖资质的病理人员学习生殖二段试验中的孕鼠解剖,可通过视频指导的方式完成培训并进行考核。相应的培训记录和考核记录应充分以证明其操作资质。第三种:某项操作无人能够完成时,如有时效要求则应完成相应的偏离报告,专题负责人评估操作缺失所带来的影响;如无时效要求则等待疫情解封后尽快完成。

此外还需特别注意的情况是由于疫情的长期封控,一些员工可能对某些已经培训考核过的操作技能遗忘(如发生频率很低或者比较复杂的操作),在疫情解封后可以考虑先完成再次培训,从而降低后续试验操作失败的风险。

1.2 质量保证(Quality Assurance, QA)人员

虽然QA人员不产生任何试验原始数据,但是其存在却是确保试验GLP遵从性不可或缺的因素,且美国GLP法规^[1]规定每一个GLP试验都必须至少有一次QA的现场检查,故而疫情封控期间如果出现QA人员无法进行现场检查的情况,则采用远程检查的方式可以成为相应的替代措施^[2-3]。

在进行远程检查之前,首先应对各种类型的QA现场检查进行充分的风险评估^[4](包含检查的必要性、替代方式带来的风险等),判定何种类型的QA现场检查可以采用远程检查的方式替代。举例说明:中国GLP规范^[5]和经济合作与发展组织(Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)《GLP共识文件No. 4质量保证和GLP》^[6]将QA现场检查分为三类,分别是基于试验、基于过程和基于设施的检查,结合上述美国GLP法规要求^[1],建议基于试验和基于过程的检查采用远程检查方式替代,而基于设施的检查则因其复杂程度更高,如无必要,可等待疫情结束后再行检查。

其次,应全面评估远程检查方式的使用风险,以确保其能提供与现场检查类似的监督水平。例如:QA记录中应提供足够的细节证据,以便重建所有QA检查活动,从而能够证明检查期间QA采用的任何技术手段都是合乎需求的(视频录像、照片、截屏等),且产生了和现场检查相似的效果。

最后, 如若疫情结束后试验还未完结, QA追加基于试验或过程的现场检查则可以更好地确保试验的GLP遵从性。

1.3 专题负责人 (Study Director, SD)

试验开展中, 专题负责人应全程把控试验质量, 因此一些关键的试验环节需要专题负责人现场确认。各GLP机构通常均有相应的试验期间专题负责人替代或变更SOP, 建议依据不同的情况采取不同的措施: 1) 如果针对某些周期特别短暂的试验 (如溶血试验), SOP中不允许替代或变更, 建议专题负责人考虑远程视频确认, 可参考上述QA远程检查策略。如果专题负责人无法进行远程视频确认, 则应完成相应的SOP偏离, 并采取一些补救措施, 如由其他专题负责人替代、审核记录扫描件等, 最大限度地保证专题负责人对试验的掌控; 2) 如果疫情期间在机构内的专题负责人满足替代或变更的条件, 则按已有SOP执行即可; 3) 如果没有符合资质的专题负责人用于替代 (例如: 只有负责遗传毒理的专题负责人在机构内, 缺少负责生殖毒理的专题负责人, 而某生殖试验又必须开展)。此时, 建议专题负责人考虑进行远程视频确认, 或者参考“1.1.2”节中的方式, 评估并选择有类似经验的其他专题负责人进行培训并替代 (如拟定生殖专题负责人现场确认重复给药毒性试验的动物解剖操作), 由重复给药毒性试验专题负责人对其进行视频培训, 然后完成替代流程。

1.4 签字授权人

毫无疑问, 疫情会导致远程或者居家办公的情况增加。如果机构已经在使用经过验证的电子系统且包含电子签名, 则可以在疫情期间继续使用; 如果机构采用手写签字批准纸质文件的流程, 如验证方案和报告、风险评估文件、技术报告、质量体系管理文件 (SOP、偏离、调查、变更申请等) 则需要采用替代的签字批准方式。

采用何种替代方式需要机构依据自身实际情况判定, 取决于需要签字的文件类型和签字人可用的工具 (例如打印机、扫描仪/智能手机、安全电子邮件、第三方软件或具有采集电子签名功能的现有系统)。总原则为考虑文件的类型以及用于分发和批准的方法, 确保控制措施应与风险相称 (例如最大限度地减少由于对正在审核/批准的内容的误解而导致错误的风险), 并对以下风险因素进行

控制: 1) 签名是否有立法要求或GxP指南。如果有, 则签名应被视为更为关键, 并需要相应的更严格的控制措施; 2) 审批签字的归属性和效力, 即确保远程执行的签名等同于签名人的手写签名; 3) 电子签名的安全性, 即只能由该签名的“所有者”使用; 4) 如何记录“签字”行为, 建立审计追踪痕迹, 以便文件不能被非法修改或篡改; 5) 确保远程签字人员可以获得与现场签字时所需一样的相关数据^[7]。此外, 对于比较关键文件的签名, 只依靠电子邮件来记录文件的批准并不能提供足够的控制, 因此建议邮件可以用来批准较低风险的文件。

2 仪器相关事宜

由于疫情对人员出行的限制, 可能会导致许多仪器无法在规定的期限内得到维护和校准, 建议采用替代的方法^[8]以确保仪器处于良好的运行状态。可能会出现如下几种情况。

2.1 工程师能够抵达现场

建议依据国家和机构自身的安全和健康程序, 评估是否接受外部工程师的访问。如果接受, 则需要做好相应的防护和监督措施, 确保员工的安全。维护和校准程序和非疫情期间的保持一致即可。

2.2 工程师无法抵达现场, 但是可以远程交流

只要现场有执行任务所需的所有材料、零件和工具, 经过适当培训的员工可以在工程师的远程监督下执行校准或维护任务。员工的培训方式可以参考“1.1.2”节, 工程师的远程监督记录方式参考“1.2”项。最后依据完成情况评估员工替代执行的风险, 如果需要, 一旦疫情结束, 下一个维护或校准计划可以提前进行。

2.3 工程师无法抵达现场, 也无法远程交流

应按机构内的质量体系文件程序执行 (如变更控制或偏离), 并对校准或维护任务的延迟进行风险评估, 建议详细记录并考虑如下因素: 1) 仪器的关键性及其预期用途; 2) 校准/维护的频率; 3) 是否为临时或年度的重新校准/维护任务; 4) 仪器以前的性能状态, 包括以前的校准或维护期间仪器的“基线漂移”和最近的故障历史; 5) 在使用前对仪器进行的性能检查; 6) 是否有仍然在校准/维护期内的替代仪器; 7) 是否需要额外的性能检查和确认以监测仪器的合规性状态; 8) 如果被

暂停的仪器经过风险评估,其再次投入使用,是否先完成相应的维护和校准。

2.4 仪器外送维护和校准

可移动的仪器可以选择外送进行校准或维护。如果这不是标准做法,则应评估这一变化,详细说明仪器离开现场的风险,以及仪器返回后对校准或维护的影响,并评估其是否适合于预期用途。如果可移动的仪器无法外送,则处理措施参考“2.3”项。

2.5 其他衍生问题

处理由于仪器在期限内无法完成维护和校准而产生的衍生问题,应兼顾科学性和法规遵从性。例如,在A仪器上完成了分析方法学验证,A仪器在疫情期间维护和校验过期,通过评估其状态决定暂停A仪器。故而在评估了对方法验证状态的影响后,可以转移到同等的在有效期内的仪器上。如果基于科学性需要,还应进行补充的方法验证,以确保产生的结果的有效性。

3 物料相关事宜

疫情导致物流停滞,造成的供应链断裂必然导致各类物料的供应不足,从而引发一系列的连锁反应。举例如下,其他物料供应不足的处理原则相同。

3.1 耗材

GLP试验机构通常都会有一定量的常规耗材(如试剂、动物饲料、动物垫料等)储备,但是对于一些关键试剂,尤其是需要从国外提前订购的试剂或者日常消耗量大的耗材,在疫情封控期间可能会出现不足的情况,建议针对不同情况可考虑如下措施:1)通常从疫情暴发到封控有一定的时间间隔,如能提前储备则是最好的处理措施;2)如果新试剂或饲料等未到,且存货已过期。可开展验证试验,延长其有效期;3)如果新试剂未到,有类似的试剂。可开展桥接试验进行方法学验证,评估更换试剂的影响;4)如果试剂断供,则评估试剂缺失的影响。例如,SOP规定动物房清洁轮流使用A和B两种消毒液,疫情期间B消毒液断供,只有A消毒液使用。则应在完成SOP偏离后,还应评估B消毒液缺失带来的影响;5)按机构内已有的程序,更换供应商,寻找新的货源。

3.2 动物

疫情的封控可能会导致动物供应商无法发送

动物,也可能导致GLP试验机构的动物管理和处置面临多重困难,建议针对不同情况可考虑如下措施:1)如果动物供应商无法发送动物,按机构内已有的程序,更换供应商,寻找新的货源;2)动物管理和处置的人员缺失,参照“1”项中的原则处理;3)动物管理和处置的仪器缺失,参照“2”项中的原则处理;4)动物管理和处置的耗材缺失,参照“3.1”项中原则处理;5)如果哨兵动物样品未按期送检,导致周期动物监测指标缺失。则应在完成SOP偏离后,还应在解封后尽快完成监测指标的补测,并评估哨兵动物监测指标缺失带来的影响。

4 方法相关事宜

方法的改变是由于上述人、机、料的改变而随之调整,比如“2.5”和“3.1”项中所举事例,应对策略在此不做赘述,相应内容应写入SOP体系文件中。另外,如下因素应重点考虑:1)确保GLP机构内员工的健康安全,防止疫情通过人或媒介传播;2)确保动物的安全,避免动物被人传播病毒,尤其是灵长类动物。建议采取的措施包含:1)建立人员临时隔离站;2)加强个人防护措施和消毒程序;3)疫情指标监控程序,如体温监测、抗原检测等;4)物料消毒程序等^[9]。

5 环境相关事宜

疫情可能会导致许多SOP中规定的方法中断执行,从而失去对环境的监控。比如动物房周期性的指标评估(哨兵动物、空气落下菌、噪音、氨气浓度、水质检测等)。此时,机构亦无较好的替代措施。建议采取的方法:1)首先应维护好已有的程序,避免增加新的污染而无处理能力;2)按机构内已有的流程报告偏离并详细记录事件;3)等待疫情结束后,第一时间完成上述指标的评估而不是等到下一个评估周期,即使下一个评估周期就在一周以后;4)依据检测结果,对疫情期间产生的影响进行评估。

6 结语

为确保整个机构试验数据的完整性和质量,待疫情结束后机构还有如下事宜需要尽早完成。

其一,应详细汇总由于疫情而导致的各类异常情况,质量保证部门(Quality Assurance Unit, QAU)追踪检查全部整改措施的完成情况。同时,基于预防优于整改和自查发现优于监管机构发现的

原理,还应依据检查情况进一步查漏补缺并总结经验,从而完善更新机构内相应的SOP,以备未来监管机构的GLP遵从性检查。

其二,无论是法规的遵从性风险还是机构的经营持续性风险都可能导致机构“奄奄一息”,本次疫情的发生和未来疫情是否再次发生的不确定性使机构充分认识到提高机构风险管理能力的必要性。结合更新的SOP,制定机构业务可持续性计划(Business Continuity Plan, BCP)和灾难恢复计划(Disaster Recovery Plan, DRP)可以成为机构应对上述风险的重要手段。

BCP的主旨是当在试验机构某系统不可使用时,如何保障业务流程正常运转,其不关心灾后如何恢复系统,而DRP恰好相反,它的主旨是在试验机构某系统发生灾难事件(例如疫情)后,如何重建系统,把其恢复到灾难前的样子,其不关心灾难发生后业务流程如何继续。可见BCP和DRP两者相辅相成,一前一后,均是为了试验机构的持续发展而制定的预防措施。因此,试验机构制定符合自身业务特色的BCP和DRP,并不断依据实际情况完善;同时,还应注重周期性的BCP和DRP全员培训和模拟演习,维持这两大制度的活力。

其三,机构除了自身的努力外,还应时刻关注监管机构的管理策略^[10-12]是否同样由于疫情而有所改变,随后做出相应的调整。

虽然疫情使机构痛苦,却也是让机构成长的一个契机,期望上海同行经过疫情的洗礼,GLP遵从性能够越发完善,在未来为守护公众健康而星光璀璨,同时,也希望为全国乃至全球同行应对风险提供参考。

参考文献:

- [1] FDA. FDA (2022), 21 CFR PART 58 Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies[EB/OL]. [2022-07-20]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=58>.
- [2] MHRA. MHRA (2020), Guidance for Good Laboratory Practice (GLP) Facilities in Relation to Coronavirus (COVID-19) [EB/OL]. (2020-03-30) [2022-07-08]. <https://www.gov.uk/guidance/guidance-for-good-laboratory-practice-glp-facilities-in-relation-to-coronavirus-covid-19>.
- [3] OECD. OECD (2022), OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 23 Consensus Document: Quality Assurance and GLP[EB/OL]. [2022-11-04]. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)20&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)20&doclanguage=en).
- [4] MHRA. MHRA (2015), Risk-based GLP Quality Assurance Programme[EB/OL]. (2015-09-29) [2022-07-08]. <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2015/09/29/risk-based-glp-quality-assurance-programme/>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 药物非临床研究质量管理规范 [EB/OL]. (2017-08-02) [2022-07-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20170802160401550.html>.
- [6] OECD. OECD (1999), OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 4 Consensus Document: Quality Assurance and GLP[EB/OL]. (1999-10-26) [2022-07-08]. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(99\)20&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)20&doclanguage=en).
- [7] MHRA. MHRA (2020), Approval of GxP Documents When Working from Home During the Coronavirus (COVID-19) Outbreak [EB/OL]. (2020-04-09) [2022-07-08]. <https://www.gov.uk/guidance/approval-of-gxp-documents-when-working-from-home-during-the-coronavirus-covid-19-outbreak>.
- [8] MHRA. MHRA (2020), Guidance for Manufacturers and Good Practice (GxP) Laboratories on Exceptional Flexibilities for Maintenance and Calibration During the Coronavirus COVID-19 Outbreak[EB/OL]. (2020-04-07) [2022-07-08]. <https://www.gov.uk/guidance/guidance-for-manufacturers-and-good-practice-gxp-laboratories-on-exceptional-flexibilities-for-maintenance-and-calibration-during-the-coronavirus-co>.
- [9] Wangikar P, Giridhar T R, Shanmugam P S T. Managing COVID-19 Lockdown Impacts: Sustaining GLP Compliance and Man Material Medium (MMM) Strategy for Augmenting Prevention of Workplace Infections[J]. International Journal of Toxicology, 2021, 40 (2): 143-152.
- [10] MHRA. MHRA (2020), MHRA Good Practice (GxP) Inspections During the COVID19 Outbreak[EB/OL]. (2020-03-23) [2022-07-08]. <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2020/03/23/mhra-good-practice-gxp->

inspections-during-the-covid19-outbreak/.

- [11] OECD. OECD (2022), Countries' response to Address the Challenges Posed by COVID-19 to GLP Test Facilities[EB/OL]. [2022-07-13]. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/good-laboratory-practiceglp.htm>.

- [12] FDA. FDA (2021), Manufacturing, Supply Chain, and Drug

and Biological Product Inspections During COVID-19 Public Health Emergency Questions and Answers Guidance for Industry[EB/OL]. (2021-05-17) [2022-07-08]. <https://www.fda.gov/media/141312/download>.

(收稿日期 2022年7月13日 编辑 王雅雯)